

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Кліщ І.М., Ніколаєв В.Г., Олещук О.М. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2. – С. 55-57.

CLINIC PATHOGENETIC GROUND OF ENTEROSORPTION THERAPY AT INFECTIOUS DISEASES

M.A. Andreychyn, V.H. Nikolayev, Ya.I. Yosyk, O.Yu. Bidovanets

SUMMARY. Established basic types of endogenous intoxication (EI) and it's role in the pathogenesis and clinical manifestations of infectious diseases. The

modern classification of intra- and extracorporeal efferent therapy written in this article. The basic mechanism of therapeutic action of enterosorbents division of the chemical structure and requirements for these drugs. This is the application of sorbent enterosgel in infectious diseases (acute intestinal infections of various etiologies, viral hepatitis, leptospirosis, HIV etc.).

Key words: enterosgel, enterosorption therapy, infectious diseases.

Отримано 12.11.2010 р.

© Посохова К.А., 2010
УДК 615.33.065:616.34

К.А. Посохова

АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНЕ УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Кожне досягнення у медицині має свою ціну.
Ричард К. Рут*

Представлено сучасні дані про частоту, причини розвитку, клінічні ознаки, наслідки, методи лікування та профілактики антибіотик-асоційованого ураження кишечника, спричиненого таким агресивним збудником як *Clostridium difficile*. Наведена інформація є застережливим моментом для всіх лікарів, які призначають антибактерійні агенти, та для широкого загалу людей, які використовують антибіотики з метою самолікування.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея, діагностика, лікування, профілактика.

У наш час надзвичайно популярною стала антибактерійна терапія як серед осіб медичних спеціальностей, так і серед широкого загалу населення. Водночас, необізнаність простих людей і багатьох практичних лікарів про високий потенційний ризик неконтрольованого застосування потужних сучасних антибіотиків тягне за собою серйозні наслідки, зв'язані з тяжкою дискоординацією внутрішньої екологічної системи організму [1]. Відомо, що мікрофлора, яка входить до

складу цієї системи (головним чином – шлунково-кишкового тракту, також шкіри, дихальних шляхів, сечостатевої системи), здатна суттєво видозмінюватись в результаті порушення нормальної взаємодії мікроорганізмів, які знаходяться між собою у складних відносинах синергізму та антагонізму. Зміни динамічної рівноваги між компонентами внутрішньої екосистеми сприяють не лише порушенню функції відповідних внутрішніх органів, але й виникненню суттєвих патоморфологічних змін, що є основою для розвитку патологічного процесу, одним з найтяжчих проявів якого є дисбактеріоз та суперінфекція шлунково-кишкового тракту [2, 3]. Відповідна форма патології отримала назву антибіотик-асоційованих діарей (ААД), або антибіотик-асоційованих колітів (ААК), зокрема *Clostridium difficile*-асоційованих діарей (КДАД), псевдомембранозного коліту (ПМК) [4-9]. Фактично, ці назви відображають особливості спектру мікробної флори, яка викликає дане ускладнення, та різний ступінь тяжкості процесу: від легкої діареї до загрожуючого життю ПМК. Поняття ААД, або ААК, включає всі коліти, які виникли в результаті призначення антибіотиків, у тому числі у межах 4-х тижнів після їх відміни, якщо

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

не встановлено іншої причини ААД. Хоча *C. difficile* є причиною виникнення приблизно 20 % антибіотик-асоційованих діарей, термін ААД частіше використовують для більш легких форм патології, яка розвивається на тлі антибіотикотерапії і яка не викликана *C. difficile*.

За статистичними даними кінця 20 століття, у 10 % пацієнтів, які отримували антибіотики, розвивалась діарея, але лише в 1 % випадків виникла КДАД – ПМК [10]. Проте сьогодні у всіх країнах світу спостерігається драматичне зростання частоти КДАД [11]. Ця тенденція почала визначатись у Канаді, США, Великобританії та Німеччині на початку 21-го ст. [12-14]. Зокрема, у 2004 р. у Квебеку, Канаді, на 100 000 госпіталізованих пацієнтів у 39,3 осіб було знайдено КДАД (порівняно з 7,4 на 100 000 у 2000 р.). Зростання випадків КДАД також відмічено у Пітсбургу (США) з 0,74 % у 1999 р. до 1,2 % у 2000 р. Водночас смертність від КДАД зросла з 0,48 до 2 % [15]. Вже у 2006 р. у США середній рівень частоти випадків КДАД складав 4 на 10 000 пацієнто-днів при діагностуванні КДАД при вступі у стаціонар і 7 випадків на 10 000 пацієнто-днів – для нозокоміальних (госпітальних) форм захворювання [16]. У деяких лікарнях КДАД стала однією з найчастіших причин госпітальної діареї (від 1 до 10 на кожну 1000 госпіталізованих хворих), з надзвичайно агресивними проявами патології, зростанням рівня смертності, тривалості перебування у стаціонарі та вартості лікування [17].

При проспективному когортному дослідженні випадків нозокоміальної діареї у дітей, молодших 18 р., у госпіталях Канади за 1991-1999 рр. (всього обстежено 1466 пацієнтів) встановлено, що ця патологія була третьою найчастішою нозокоміальною інфекцією (15 %) після інфекцій кровообігу та дихальної системи, з частотою 0,5-1 випадок на 1000 пацієнто-днів. У 32 % пацієнтів (з усіх випадків, де вдалося ідентифікувати збудника) реєструвалась КДАД. Середній вік дітей з КДАД становив 3,9 роки [18]. Те, що КДАД частіше зустрічається у дітей старшого віку, порівняно з діареями іншої етіології, є відомим фактом [18, 19]. Більше того, здорові діти 1-го року життя, в тому числі новонароджені, є носіями *C. difficile* у 30-90 % випадків, але розвиток КДАД у даній віковій групі не характерний у зв'язку з відсутністю в епітелії слизової оболонки їх кишечника рецепторів до токсинів *C. difficile* та, ймовірно, трансплацентарною передачею дитині антитіл до даного збудника від матері [20].

У переважаючій більшості випадків провокуючим фактором розвитку ААД та КДАД є призначення антибактерійних препаратів, насамперед широкого спектру дії: «захищених» напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів, лінкозамідів (лінко- та кліндаміцину), фторхінолонів [21-24]. В 1978-1983 рр. найчастішою причиною розвитку КДАД був кліндаміцин, протягом наступних 20 років (1983-2003) – цефалоспоринові, що відображало зростання частоти їх застосування. Головними агентами, які провокують розвиток КДАД на сучасному етапі, є фторхінолони, «захищені» («екрановані») напівсинтетичні пеніциліни і цефалоспоринові [25].

C. difficile – строго анаеробна, споруутворююча, грампозитивна бацила, яка вперше описана в 1935 р., а роль її токсинів у розвитку ПМК встановлена у кінці 70-х років минулого століття [26-28]. Представленість *C. difficile* серед нормальної мікрофлори кишечника – 0,01-0,001 %. У здорових осіб частота, з якою висівається з кишечного вмісту *C. difficile*, становить 3-6 %. Здорові носії, як правило, не мають будь-яких клініко-лабораторних ознак ААД в анамнезі.

Спори *C. difficile* резистентні до стандартних дезінфікуючих засобів і можуть переживати в аеробних умовах до 3 років. Вегетативні форми *C. difficile* продукують токсини: ентеротоксин (токсин А), який пошкоджує стінку кишечника, цитотоксин (токсин В), який має виражені цитопатогенні властивості, та бінарний токсин [6, 26, 29]. Токсин А стимулює гуанілатциклазу, підвищує секрецію рідини у просвіт кишечника, що сприяє розвитку діареї. Токсин В проявляє цитопатогенну дію через інгібування білкового синтезу та пошкодження мембран ентеро- та колоноцитів, стимулює апоптоз епітеліальних клітин шляхом впливу на АТФ-залежні калієві канали мітохондрій, що супроводжується втратою клітинами калію та електролітними зрушеннями [30, 31]. *C. difficile* не завжди викликає маніфестні форми захворювання – існують штами, які не продукують токсини.

Зростання частоти і тяжкості КДАД частково завдячує появі нового, високо вірулентного, штаму цього збудника, який позначається як північно-американський профіль 1 (NAP1), риботири 027 і 078, токсинотип III, тип VI [15, 23, 32-34]. Дослідження ізолятів хворих з КДАД, яка мала тяжкий та фатальний перебіг, нещодавно проведене у багатьох лабораторіях Північної Америки і Європи, показало, що у 82 % випадків захворювання викликалось штамом NAP1/027 [35]. Часте призна-

чення фторхінолонів може сприяти його розповсюдженню, оскільки він є нечутливим до цих антибактерійних агентів [36]. Вказаний штам *C. difficile* є відповідальним за 87,5 % тяжких випадків КДАД у Пітсбургу за період між квітнем 2001 р. і березнем 2002 р. Більше того, за період 2003-2006 рр. у Канаді, США, Великобританії, Нідерландах, Бельгії та Франції спостерігались позалікарняні випадки КДАД у молодих людей, які не мали жодних специфічних факторів ризику для розвитку цієї патології. Виняткова вірулентність нового штаму завдячує додатковому бінарному токсину і збільшеним рівням токсинів А і В (продукує у 10 разів більше токсинів А і В, порівняно з історичними ізолятами) [15].

Загальноновизнаним провокуючим моментом для розвитку КДАД є призначення антибіотиків, причому симптоматика КДАД може виникати вже через день від початку антибіотикотерапії, у типових випадках – через 10-15 днів, іноді – через 10 тижнів після її припинення. Описаний розвиток випадків захворювання, у тому числі у позалікарняних умовах, без попередньої антибактерійної терапії [36]. Без попереднього прийому антибіотиків ААД розвиваються у 10-11 % хірургічних хворих [37].

C. difficile-асоційована інфекція – це гостра антропонозна анаеробна інфекція з фекально-оральним шляхом передачі. Джерелом найчастіше буває інфікована людина (хворі з КДАД, носії *C. difficile*, персонал медичних закладів), але можуть бути і різні внутрішньолікарняні об'єкти (постіль, меблі, душові, туалети тощо) [5, 20, 38, 39]. Останнє створює істотний ризик розвитку нозокоміальної інфекції, особливо у певних категорій пацієнтів. Факторами ризику виникнення важких нозокоміальних форм інфекції, викликані *C. difficile*, є масивна та тривала антибіотикотерапія, вік пацієнта (ослаблені діти після 2-х років та похилий вік понад 60 років), жіноча стать, наявність супутніх захворювань, тривала госпіталізація (понад 20-30 днів), ослаблений імунітет, ниркова недостатність, онкологічні захворювання, лікування цитостатичними засобами, імунодепресантами, призначення антисекреторних препаратів (блокаторів протонної помпи, H_2 -гістаміноблокаторів тощо), нестероїдних протизапальних, протигрибкових засобів, опіоїдів, протидіарейних та проносних препаратів [22, 24, 40-46]. Деякі антибіотики, особливо лінкоміцин, кліндаміцин, ампіцилін, індукують збільшення продукції цитотоксину у 16-128 разів (за відсутності зростання біо-

маси мікроорганізмів), меншою мірою при цьому відбувається зростання кількості ентеротоксину. Разом з тим, на ризик розвитку КДАД не впливають ні доза, ні кратність, ні спосіб введення антибіотику, який використовується. Описано випадки, коли навіть одноразове застосування антибактерійного препарату призводило до розвитку ААД, зокрема КДАД.

Проспективне дослідження, проведене на 2462 пацієнтах у відділеннях різного профілю у 5 шведських лікарнях (інфекційні, ортопедичні, хірургічні, геріатричні, нефрологічні та внутрішньої медицини), не встановило достовірної залежності частоти ААД залежно від віку та статі. Загалом частота КДАД коливалась між 1,8 та 6,9 % і була найбільшою у нефрологічному та геріатричному відділеннях. Різноманітні медичні втручання (призначення проносних засобів, ендоскопія, абдомінальна хірургія), також наявність одного супровідного захворювання (діабет, онкологічна патологія, хронічні захворювання нирок, запалення товстого кишечника) не збільшувало частоту ААД, якщо ж поєднувались два або більше супровідних захворювань, частота ААД значно зростала. Наявність цитотоксину В *C. difficile* у зразках фекалій суттєво асоціювалась із ААД [47]. У літературі описуються внутрішньолікарняні спалахи КДАД у відділеннях різного профілю – геріатричних, ортопедичних, хірургічних тощо [48]. Найчастіше КДАД спостерігається у хірургічних відділеннях і палатах інтенсивної терапії [49, 50]. Причому чітко прослідковується закономірність: ризик КДАД зростає із збільшенням використання інвазивних методів діагностики та агресивного лікування [20]. Колонізація *C. difficile* нерідко спостерігається при великих оперативних втручаннях на органах черевної порожнини, особливо на кишечнику (крім негативного впливу самої операції, відіграє роль той факт, що подібні пацієнти у 90 % випадків отримують антибіотики профілактично чи з лікувальною метою), при тривалому використанні назогастральних зондів, клізм тощо [20].

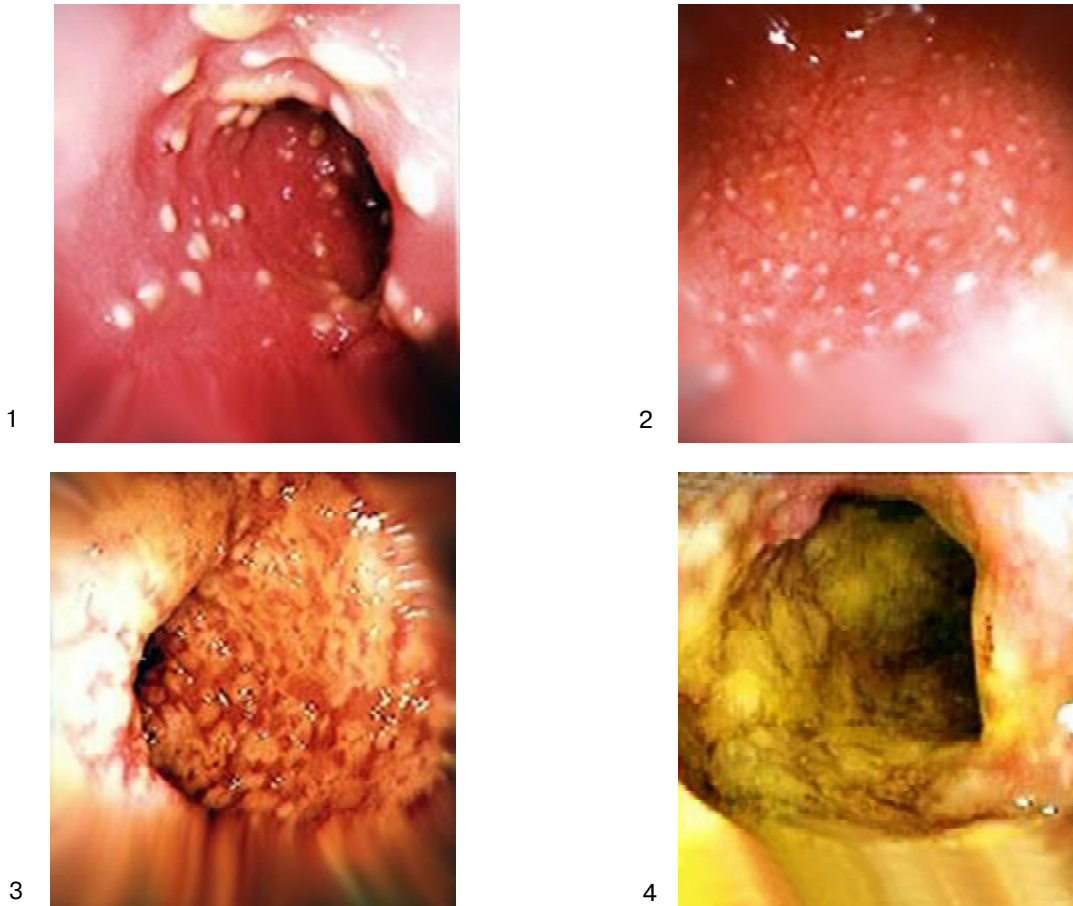
Патогенез захворювання включає такі етапи:

- порушення нормальної мікрофлори товстого кишечника (в нормі кал містить понад 500 різних бактерій у концентрації $10^{12}/г$);
- колонізація товстої кишки токсин-продукуючими штамми *C. difficile*;
- продукція токсинів (А, В, бінарного) *C. difficile*;
- запалення і пошкодження слизової оболонки товстої кишки (до некрозу епітелію та утворення мембран у тяжких випадках).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Макроскопічно картина *C. difficile*-асоційованої діареї при ендоскопічному дослідженні істотно коливається залежно від тяжкості процесу: від незначних гіперемії та набряку слизової оболон-

ки кишечника до різко виражених запально-геморагічних проявів, утворення псевдомембран, виразкування слизової оболонки (мал. 1) [22].



Мал. 1. Зміни слизової оболонки товстої кишки при *C. difficile*-асоційованій діареї залежно від тяжкості процесу (1-4).

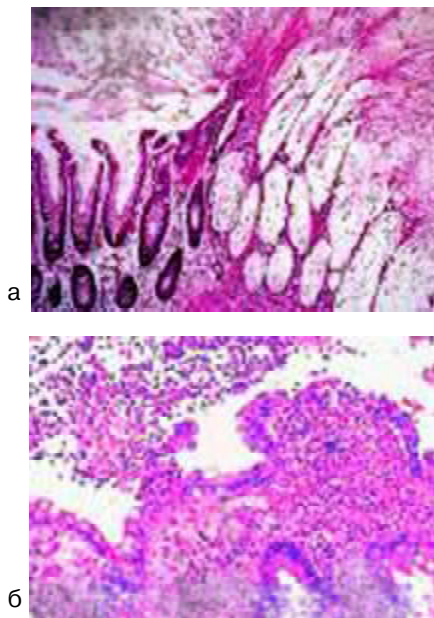
На фоні розрихленої, гіперемійованої слизової оболонки виявляються білувато-жовті псевдомембранозні бляшки діаметром 0,2-1,5 см, які щільно з'єднані із слизовою оболонкою (при спробі їх зняти з'являється кров). Бляшки складаються з фібрину, муцину, злущених епітеліальних клітин, зруйнованих лейкоцитів і мікробної флори товстої кишки. У тяжких випадках з'являються вогнищеві некрози та глибокі виразки, які можуть перфоровати.

Масивність і розповсюдженість ураження товстої кишки може відрізнитись: найчастіше процес локалізується у прямій, сигмоподібній, низхідній кишці, але нерідко спостерігається тотальне ураження товстої кишки.

При гістологічному дослідженні (мал. 2) специфічними ознаками КДАД є кістоподібне розширення залоз, вогнища фібринозних псевдомембранозних відкладень, які у тяжких випадках зливаються, мають грибоподібну форму. Спостерігається інфільтрація слизової та підслизової оболонок полінуклеарами, нерідко з'являються ознаки ураження судин. Незмінена слизова оболонка найчастіше має вигляд містків, які перекинуті між вогнищами ураження.

Типовим симптомом патології є діарея. Випорожнення водянисті, невеликого об'єму, 4-20 разів на добу, без домішок (що характерніше) чи з домішками крові. Діареї може не бути, якщо процес локалізується у правій частині товстої кишки. Біль

у животі спостерігається у 20-33 % хворих, може бути спазматичний, розлитий, дифузний, іноді – локалізований. Підвищення температури тіла буває у 30-50 % пацієнтів. Інші симптоми – слабкість, анорексія, нудота. Неспецифічними, хоча й характерними ознаками КДАД є лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$ і більше, у 50-60 % пацієнтів), гіпоальбумінемія і лейкоцити у випорожненнях [42]. Позакишкові прояви захворювання, які зустрічаються рідко, включають бактеріємію (як правило, полімікробну), абсцес селезінки, остеомієліт, реактивний артрит або тендосиновіт.



Мал. 2. Гістологічні зміни (а, б) слизової оболонки товстої кишки при *C. difficile*-асоційованій діареї.

Клінічно виділяють три форми *C. difficile*-асоційованого ураження: за тяжкістю (легка, середньої тяжкості та тяжка) і за перебігом (гострий, підгострий, рецидивний) [22].

При легких формах захворювання симптоматика може обмежуватись водянистою діареєю без системних проявів і явищ коліту при ендоскопічному дослідженні. Легкі форми найчастіше не діагностуються, їх можна запідозрити за наявності діареї у хворого, який отримує антибіотики, особливо зазначені вище. Відміна антибіотиків через 3-4 дні призводить до зникнення діареї. При середньотяжких і тяжких формах відміна антибіотику не призводить до зникнення діареї. При захворюванні середньої тяжкості спостерігаються спазматичний біль у животі, здуття живота, помірна дегідратація, тахікардія (до 100 ударів за 1 хв),

помірний лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом вліво, помірне зниження артеріального тиску. При ендоскопічному дослідженні знаходять характерну картину псевдомембранозного коліту. При тяжкому перебігу захворювання домінують системні прояви – сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, тахікардія (понад 100 за 1 хв), артеріальна гіпотензія (менше 100 мм рт. ст.), явища дегідратації, електролітні розлади, вентиляційні порушення, значний лейкоцитоз (аж до лейкоемічної реакції), можуть спостерігатись мегаколон (токсична дилатація товстої кишки), перфорація кишечника (може бути множинною), перитоніт. При розвитку мегаколону діарея у пацієнта може бути відсутньою [51]. Діагностика є утрудненою, якщо КДАД починається із загальних симптомів (підвищення температури, колапсу) і лише після цього виникає симптоматика діареї.

Діарея при КДАД може продовжуватись до 8-10 тиж. Зрідка розлади випорожнень мають переміжний характер: діарея на 1-2 дні змінюється оформленим калом. В останні роки почастишали випадки КДАД, які супроводжуються гектичною температурною реакцією, з підвищенням її понад 40°C [20].

Смертність від найтяжчої форми КДАД, а саме ПМК, становить понад 30 % [1]. Є поодинокі повідомлення про розвиток КДАД у хворих на фоні лейкопенії. Як правило, це спостерігається при тяжкій імуносупресії, у пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу злоякісних пухлин. КДАД у таких випадках часто набуває блискавичного перебігу з розвитком бактеріємії. Смертність при фулмінантному перебігу КДАД сягає 60 %. Незалежними її предикторами у межах 30 днів є: лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, рівень лактату ≥ 5 ммоль/л, вік ≥ 75 років, імуносупресія та обов'язковість призначення протишокових вазопресорних засобів [13]. Фулмінантного перебігу КДАД може також набувати за відсутності адекватного лікування або при його відстроченні.

Диференційний діагноз необхідно проводити з амєбною дизентерією, інфекцією, яка викликана *Campylobacter*, хворобою Крона, сальмонельозом, шигельозом, неспецифічним виразковим колітом, ішемічним колітом, інтраабдомінальним сепсисом, побічними реакціями при призначенні інших ліків.

Рутинне бактеріологічне дослідження фекалій при КДАД виявляє, як правило, ріст *Staphylococcus*, *Proteus* або *Pseudomonas*. Бактеріологічне дослідження анаеробної частини мікроорганізмів у фе-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

каліях недоцільне, оскільки займає декілька днів, є високо вартісним та мало доступним.

Рутинний якісний метод визначення збудника у тесті латекс-аглютинації (на клостридіальний білок глутаматдегідрогеназу: антитіла до *C. difficile* нанесені на часточки латексу, реакція антиген-антитіло при взаємодії з токсином оцінюється візуально за аглютинацією часточок) має відносно низьку чутливість та специфічність і сьогодні не рекомендується для діагностики [20].

«Золотим» стандартом діагностики КДАД є визначення токсинів збудника у випорожненнях. Бажано визначати одночасно токсини А і В (а не лише токсин А), тому що 1-2 % штамів *C. difficile* продукує лише токсин В [52]. Методика, яка основана на цитотоксичній дії токсину в культурі тканини, має високу чутливість (94-100 %) і високу специфічність (99 %), дозволяє виявити токсин у кількості 10 пг [51, 53]. Час до отримання результату займає 24-48 год. Водночас близько 34 % пацієнтів мають позитивні результати тесту на цитотоксин В без симптомів ААД [47].

Результати визначення токсину А і В у випорожненнях за допомогою імуноферментного методу відомі за декілька годин, але його чутливість та специфічність є нижчими (відповідно 65-85 % і 95-100 %) [54]. Крім того, дана методика потребує більшої кількості токсину (100-1000 пг) для отримання позитивного результату [55]. У 5-20 % хворих для виявлення токсину цим методом необхідне неодноразове дослідження випорожнень [50].

На основі проспективного мультицентрового дослідження зроблено висновок, що найбільш об'єктивним сучасним тестом для діагностики токсигенних штамів *C. difficile* у зразках фекалій є полімеразно-ланцюгова реакція [56].

Лікування ПМК після встановлення діагнозу здійснюється за такими напрямками [1]:

1. Негайна і повна відміна антибактерійної терапії.
2. Етіотропне лікування, спрямоване на знищення *C. difficile* у кишечнику.
3. Адсорбція і видалення з просвіту кишечника мікробних тіл та їх токсинів.
4. Корекція дегідратації та порушень водно-сольового обміну.

Останні 25 років для лікування КДАД використовують метронідазол та ванкоміцин [57]. Метронідазол призначають всередину – по 500 мг 3 рази на день протягом 14 днів, ванкоміцин – усередину по 125-250 мг 4 рази на день протягом 10-14 днів. Досліджено, що метронідазол (500 мг

2 рази на день чи 250 мг кожні 6 год) і ванкоміцин (125 мг кожні 6 год) мають однакову терапевтичну активність з рівнем ефективності 90-97 % [42].

У спеціальній літературі для лікування КДАД метронідазол рекомендується частіше, порівняно з ванкоміцином, з таких міркувань: 1) вартість лікування ванкоміцином є суттєво вищою, 2) якщо останній використовуватиметься часто, є високий ризик розвитку резистентності до нього збудника. Але ці рекомендації було зроблено у той період, коли ефективність лікування метронідазолом становила 100 %. На сьогодні рівень його неефективності при первинному призначенні становить 23 %, кількість рецидивів після лікування сягає 27 %. При застосуванні ванкоміцину рівень неефективності терапії становить 10-20 % [36]. Описуються штами збудника, резистентні до метронідазолу і з середньою чутливістю до ванкоміцину [58]. Проте, метронідазол залишається засобом першого вибору для лікування неускладнених випадків. При тяжкому перебігу патології (при неможливості призначення всередину) його можна вводити внутрішньовенно.

Ванкоміцин пропонується використовувати для лікування КДАД у таких випадках: при неефективності метронідазолу, при його непереносності, під час вагітності або у пацієнтів молодших 10 років, за наявності ускладнень (токсичного мегаколону, перфорацій) [37]. Якщо пацієнт не може вживати ванкоміцин перорально, показане його введення через назогастральний зонд або безпосередньо у товсту кишку [59, 60]. При недостатній чутливості збудника рекомендується комбінувати метронідазол і ванкоміцин.

Якщо *C. difficile* чутлива до метронідазолу чи/і ванкоміцину, покращання стану після їх призначення повинно відбутися протягом 72 год. Нормалізація температури настає, як правило, протягом 24-48 год від початку етіотропної терапії, частота дефекацій і характер випорожнень нормалізуються на 1-13-й день (в середньому через 4,5 дні) [20]. До альтернативних препаратів, які використовують для лікування КДАД, належать тейкопланін (всередину по 100 мг 2 рази на день протягом 10 днів або по 50 мг 4 рази на день 7 днів), фузидієва кислота (всередину по 500 мг 3 рази на день 7-10 днів) [37].

За необхідності продовження антибіотикотерапії з приводу основного захворювання (на тлі лікування КДАД) вважається допустимим використання препаратів, які рідше викликають ААД (амі-

ноглікозиди, макроліди та азаліди, тетрацикліни, сульфаніламіді тощо). Безперечно, міняти схему антибіотикотерапії необхідно з урахуванням вимог існуючих стандартів лікування інфекційних процесів та чутливості мікроорганізмів до антибактерійних агентів. Подібна ситуація є надзвичайно тяжкою як у питанні вирішення доцільності продовження та виду антибактерійного лікування, так і його прогнозу. Виходити необхідно з міркувань, що є небезпечнішим – повна відміна лікування антибіотиками основного захворювання та висока ймовірність його прогресування чи негативні наслідки продовження антибіотикотерапії з огляду на прогресування КДАД. Якщо пацієнт продовжує отримувати інші антибіотики, то призначення метронідазолу або/і ванкоміцину необхідно здійснювати до закінчення антибіотикотерапії і ще протягом тижня після її припинення [59, 60].

Призначення метронідазолу під час вагітності, особливо у першому її триместрі, протипоказане, з огляду на високий ризик негативного впливу препарату на плід. Фузидієва кислота не має ембріотоксичної чи тератогенної дії. Проте, її призначення у третьому триместрі вагітності асоціюється із розвитком ядерної жовтяниці новонароджених. Ванкоміцин та тейкопланін при прийомі всередину не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту і не проявляють системної дії [61].

Для зв'язування токсинів *C. difficile* у просвіті кишечника призначають холестирамін, коlestипол, поліфепан, ентеросгель тощо протягом 10-14 днів, до нормалізації випорожнень. Пробують використовувати засоби цитопротективної дії, які здатні знизити адгезію мікроорганізмів на колоніцитах, зокрема діосмектит (смету).

Для відновлення нормальної екології кишечника показані еубіотики та пробіотики, зокрема бактисубтил, біфідумбактерин, біфікол, колібактерин, лактобактерин, багатокомпонентні пробіотики на основі непатогенних дріжджів *Saccharomyces boulardii* (пригнічують ріст *C. difficile*, дію її токсинів за рахунок їх протеолізу у кишечнику та блокади зв'язування токсинів з рецепторами) та *Enterococcus SF68*, зокрема нормофлор, ентерол тощо [58, 62-64]. Ці засоби призначаються у максимальних дозах.

Досліджено антагоністичну активність *Lactobacillus spp.* (*L. plantarum* 2017405, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* DSM 21007 і *L. fermentum* 353) на 40 штамів *C. difficile* з різними профілями токсичності від пацієнтів з КДАД [65]. Серед досліджених штамів 13 продукувало токсин А і токсин В,

14 – тільки токсин В, 9 – токсин А і токсин В і мали гени бінарного токсину, 4 штами були нетоксигенними. Автори не помітили зв'язку між антагоністичною активністю *Lactobacillus spp.* і профілем токсигенності штамів *C. difficile*.

Найбільшу ефективність про- і еубіотичні препарати мають при рецидивному перебігу КДАД. При виникненні першого епізоду захворювання їх використовувати нераціонально [20, 62]. Є повідомлення, що препарати на основі *Saccharomyces boulardii* знижують кількість рецидивів на 50 %, особливо коли комбінуються з високими дозами ванкоміцину [66, 67].

Для рефрактерних випадків КДАД, повідомлень про лікування яких мало, лікувальні стратегії включають клізми з ванкоміцином, внутрішньовенне введення метронідазолу, коlestипол і холестираміні, фекальні клізми (не зовсім естетична, але, ймовірно, корисна для відновлення екології товстого кишечника процедура), іригацію товстої кишки та імуноглобуліни [68-70]. При застосуванні людського імуноглобуліну (вводять внутрішньовенно по 200-300 мг на кг маси тіла, містить антитіла проти токсинів А і В у концентрації 0,4-1,6 мг/мл IgG) відмічали швидке припинення діареї, болю в животі, нормалізацію температури [20, 69].

Проте, ефективність інших антибактерійних агентів, зокрема бацитрацину, рифаксиміну, нових речовин, що зв'язують токсини, пробіотиків, вакцин вимагає подальшого вивчення у багаточислових клінічних випробуваннях [24, 36].

При тяжкій дегідратації, яка нерідко спостерігається у хворих з КДАД, дуже важливою є корекція водно-електролітних розладів [36, 69]. При цьому швидкість інфузії розчинів електролітів на початку лікування (у першу годину) становить 8 мл/хв/м², потім переходять на швидкість інфузії 2 мл/хв/м². Сумарний об'єм рідин (лактасол, дисоль, трисоль, розчин Рінгера тощо), які вводять протягом 36-48 год, становить 10-15 л. Регідратацію здійснюють під контролем діурезу та центрального венозного тиску. Для корекції гіпокаліємії застосовують внутрішньовенне краплинне введення калію хлориду (під контролем іонограми). При помірній дегідратації регідратацію можна здійснювати за допомогою перорального застосування розчинів типу регідрону, лактасолу, квартасолу та ін. Для корекції білкового обміну використовують плазму, розчин альбуміну.

При встановленому діагнозі ПМК лікування починають з призначення метронідазолу (чи його аналогів) або/і ванкоміцину, потім призначають

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ентеросорбцію, потім – препарати, які відновлюють нормальну екосистему кишечника. Останню групу препаратів недоцільно призначати від початку лікування ПМК. Відновлення водно-електролітного балансу та заходи з регідратації здійснюють впродовж всього періоду лікування ПМК.

У 0,4-3,6 % пацієнтів проводять хірургічне лікування ПМК. Показаннями до операції є перитоніт і мегаколон з високим ризиком перфорації. Операція вибору – субтотальна колектомія, рівень летальності при виконанні якої сягає 57 % [71]. Разом з тим, термінова колектомія зменшує смертність у пацієнтів з фульмінантною формою КДАД (порівняно з медикаментозним лікуванням). Особливо вона корисна у пацієнтів віком понад 65 років, з імуносупресією, з лейкоцитозом $>20 \times 10^9/\text{л}$ чи рівнем лактату 2,2-4,9 ммоль/л [13].

Досвід лікування свідчить, що специфічні антибактерійні засоби не гарантують 100 % санацію кишечника від спор *C. difficile*, що створює загрозу виникнення рецидивуючого перебігу КДАД [5]. Рецидив захворювання розвивається у 10-20 % випадків КДАД, що проявляється поновленням симптоматики через 3-21 день після припинення терапії метронідазолом або ванкоміцином [57, 72]. Достатньо з'явиться хоча одному рецидиву, кількість наступних епізодів значно зростає [73]. Рецидиви КДАД у пацієнтів, яким для лікування основного захворювання необхідно продовжувати призначення антибіотиків, виникають у 25-50 % випадків [1]. Разом з тим, поновлення симптоматики КДАД може бути зв'язане з реінфікуванням [74].

При дослідженні 463 пацієнтів з КДАД за період 1991-2005 рр. у лікарні Квебеку, Канада [74], у 33,3 % був другий рецидив захворювання, незалежними предикторами якого були старший вік та тривала госпіталізація під час першого рецидиву. Підвищений ризик другого рецидиву не асоціювався із застосуванням певного препарату (метронідазолу чи ванкоміцину) для лікування першого рецидиву. В 11 % пацієнтів під час першого рецидиву спостерігалось хоча б одне ускладнення (шок, потреба в колектомії, мегаколон чи перфорація в межах 30 днів). Старший вік, високий лейкоцитоз, ниркова недостатність при першому загостренні корелювали з ускладненням перебігом КДАД. Метронідазол виявився не менш ефективним, порівняно з ванкоміцином, для лікування першого рецидиву КДАД. Встановлено також, що ризик ускладнень зростає на фоні будь-якого лікування КДАД, якщо вони реєструвались

під час першого рецидиву. Поступове зниження дози або призначення пульс-терапії метронідазолом чи ванкоміцином після проведеного стандартного 10-денного курсу лікування зменшувало кількість рецидивів, порівняно з ситуацією, коли призначення антибіотиків припиняли раптово [67]. Якщо рецидиви продовжували виникати після двох курсів лікування метронідазолом, то призначення ванкоміцину мало переваги перед метронідазолом, оскільки останній при тривалому застосуванні спричиняє нейротоксичну дію.

Плацебо-контрольоване клінічне випробування лікувальних стратегій рецидивних форм КДАД, проведене у 1999 р. (лікували 10 днів ванкоміцином – низькою дозою, 500 мг на день, або великою дозою, 2 г на день, або метронідазолом 1 г на день), не встановило різниці у кількості рецидивів залежно від виду чи дози застосованого антибактерійного препарату для лікування первинного епізоду або рецидиву КДАД [66]. Показано також, що рецидив КДАД може виникати через декілька років, незалежно від частоти використання антибіотиків. Пацієнти можуть мати численні епізоди загострень (до 14). Як правило, такі випадки потребують госпіталізації. Вартість лікування 1 пацієнта становить близько 11 тис. \$. На щастя, із зростанням кількості рецидивів не відмічено прогресування захворювання у більш тяжку форму. Головні фактори ризику виникнення рецидивів КДАД: вік хворого та знижена якість життя.

За даними літератури [75], рівень неефективності метронідазолу при лікуванні первинного епізоду КДАД становить 23 %, кількість рецидивів при призначенні цього препарату сягає 27 %. Повторний курс призначення метронідазолу при виникненні рецидиву КДАД дає ефект лише у половині випадків. При застосуванні ванкоміцину рівень неефективності терапії становить 10-20 %.

Таким чином, зростаючий рівень нозокоміальних і рецидивних форм КДАД, частоти її ускладнень (токсичного мегаколону, ілеусу, сепсису), що спостерігається в останнє десятиліття у країнах Європи та Північної Америки, зниження ефективності її стандартної терапії вимагає пошуку інших ефективних методів лікування даної патології.

Встановлено, що бацитрацин, тейкопланін, фузидієва кислота і рифаксимін мають таку ж ефективність, як ванкоміцин чи метронідазол, при лікуванні первинного епізоду КДАД [76]. Виглядають привабливо та потребують подальших широким досліджень ефективність та безпечність застосування при КДАД нових препаратів з різними

точками прикладання, зокрема антибактерійного агента нітазоксаниду та полімерної сполуки толевамеру [77, 78]. Встановлено, що нітазоксанид (нітротіазолід) у низьких концентраціях блокує *in vitro* *C. difficile*. У проспективному, рандомізованому, подвійному сліпому порівняльному дослідженні ефективності нітазоксаниду (по 500 мг 2 рази на день протягом 7 чи 10 днів) та метронідазолу (по 250 мг 4 рази на день протягом 10 днів) при КДАД показано, що при застосуванні обох препаратів вона статистично не відрізняється за швидкістю настання терапевтичного ефекту [78, 79]. В іншому проспективному дослідженні [80] вивчено ефективність нітазоксаниду та толевамеру (зв'язує токсини *C. difficile*, без впливу на мікроорганізми, що може сприяти відновленню нормальної флори кишечного вмісту та запобіганню рецидиву захворювання) при первинних випадках та рецидивах КДАД. Встановлено, що їх дію можна порівняти з ефективністю стандартного лікування, як за здатністю викликати редукцію симптомів, так і за кількістю рецидивів, які виникали у межах 30 днів після лікування. При порівняльному вивченні толевамеру (по 1 г чи 2 г 3 рази на добу протягом 14 днів) та ванкомицину (125 мг 4 рази на день 10 днів) при КДАД не встановлено суттєвої різниці у групах пацієнтів, які отримували ванкомицин та толевамер у більшій дозі. Кількість рецидивів захворювання була достовірно меншою в останній групі (10 проти 19 % у хворих, які отримували ванкомицин) [80].

Багатообіцяючими є дослідження ефективності моноклональних антитіл проти токсинів *Clostridium difficile* [81]. У багатоцентрових рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих випробуваннях двох препаратів людських моноклональних антитіл проти токсинів А (CDA1) і В (CDB1) *C. difficile*, призначених для вторинної профілактики цієї інфекції, здійснених у 30 центрах США та Канади, отримано вражаючі результати. Лише у 7 % пацієнтів, які отримували моноклональні антитіла, спостерігався рецидив інфекції (у контрольній групі – у 25 %). Корисним також було лікування у хворих, в яких спостерігались множинні рецидиви інфекції. У них частота її повторного прояву зменшувалась на 82 %. Разом з тим, моноклональні антитіла не змінювали тривалість та тяжкість окремих епізодів хвороби. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які свідчать, що сприятливим фактором для виникнення або рецидивів інфекції є недостатній рівень циркулюючих антитіл до токсинів *C.*

difficile, що підтверджує ефективність та доцільність пасивної та активної імунізації для профілактики інфекції [35, 82, 83].

Механізм дії, за допомогою якого моноклональні антитіла, які застосовуються системно, зменшують ураження товстого кишечника, до кінця не з'ясовано. Антитіла можуть виділятися через запалену слизову оболонку з ексудатом. Також вважають, що існує альтернативний механізм активного транспорту антитіл у слизову кишечника, опосередкований рецепторами до IgG, які представлені у стінці кишечника [73].

Період напівжиття циркулюючих моноклональних антитіл до *C. difficile* коливається від 22 днів (для CDB1) до 26 днів (для CDA1) [81]. Цей час є критичним, якщо зважати на те, що більшість рецидивів у групі пацієнтів, що отримували плацебо, виникала протягом перших 30 днів після припинення лікування.

Доведено, що одночасне використання антитіл проти обох токсинів – А і В ефективно зменшує кількість рецидивів інфекції [31, 84, 85]. Парентеральне застосування моноклональних антитіл є особливо корисним для госпіталізованих хворих, котрі не можуть вживати медикаменти всередину, менш доцільне – в амбулаторних випадках. Оскільки в пацієнтів віком понад 65 років частіше розвиваються рецидиви, пропонується призначати моноклональні антитіла в першу чергу хворим цієї вікової категорії [86].

Необхідні подальші дослідження ефективності моноклональних антитіл при фульмінантному чи тяжкому перебігу клостридіальної інфекції, доцільності їх використання у госпіталізованих хворих за наявності факторів ризику розвитку КДАД. Поки що невідомо, чи моноклональні антитіла будуть корисними для початкового лікування таких пацієнтів. Але можна сподіватись на те, що їх застосування допоможе зменшити тривалість стандартної антибактерійної терапії інфекції, викликаній *C. difficile*.

Зважаючи на загрозливий характер КДАД, зростаючий рівень неефективності лікування та частоти рецидивів при застосуванні стандартної терапії, особливу увагу необхідно звертати на профілактику виникнення захворювання. Наголошується, що у контролюванні та запобіганні госпітальних спалахів КДАД важливим є раціональне та більш обережне призначення (особливо для профілактики хірургічної та гінекологічної інфекції) антибактерійних засобів, зокрема цефалоспоринів і фторхінолонів, та інших препаратів,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

застосування яких є важливим фактором ризику розвитку КДАД (див. вище) [40]. Важливими принципами утримання лікарень повинні стати інфекційний контроль та контроль за застосуванням антибіотиків [25]. У цьому плані показовими є підходи, здійснені у Східному Головному госпіталі у Торонто у 2005 р. після того, як там було зареєстроване зростання кількості випадків інфекції, спричиненої *C. difficile* [87]. Негайно було вжито комплексні заходи: навчання персоналу методам запобігання передачі інфекції, ретельний санітарний контроль кожної палати, де перебував подібний хворий, використання найновіших антисептичних препаратів при обробці місць загального користування тощо. У результаті рівень випадків *C. difficile*-асоційованої інфекції знизився на 50 %. Одночасно спостерігалось зменшення кількості госпітальних епізодів, спричинених іншим проблемним збудником – MRSA (метициліно-резистентним стафілококом).

Важливим для профілактики ААД є також уважене ставлення лікарів до збирання анамнестичних даних. Перед плануванням антибіотикотерапії, особливо із застосуванням препаратів широкого спектру дії, необхідно з'ясувати, чи були у хворого у минулому реакції на призначення антибіотиків, випадки їх тривалого неконтрольованого використання, у тому числі з метою самолікування.

Особливу увагу необхідно звертати на раннє розпізнавання та кращу діагностику КДАД. Поява діареї, гіпертермії, гіперлейкоцитозу, ознак ендогенної інтоксикації або симптоматики «гострого живота» на тлі або у межах 4-х тижнів після припинення антибіотикотерапії є підставою для цілеспрямованої діагностики *C. difficile*-асоційованого коліту. При встановленні діагнозу КДАД необхідно розпочинати ефективне лікування, що покращує прогноз і може запобігти рецидивам захворювання. Для профілактики останніх необхідно уникати застосування антибактерійних агентів у майбутньому, при нагальній необхідності їх призначення – обирати препарати, для яких менш характерний розвиток даного ускладнення.

Література

1. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками / Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 2. – С. 108-111.
2. Плanelьес Х.Х., Харитоновна А.М. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. – М.: Медицина, 1976. – 430 с.
3. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998. – С. 492-494.
4. Антибиотик-ассоциированные колиты у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / Иванов Г.А., Лебедев В.Ф., Федоров В.Г., Шляпников С.А. // Актуальные проблемы гнойно-септических инфекций. – Санкт-Петербург, 1996. – С. 44.
5. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека // Журн. микробиол. – 1996. – № 1. – С. 91-96.
6. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia / Bartlett J.G. et al. // N. Engl. J. Med. – 1978. – Vol. 298. – P. 531.
7. Borriello S.P. Virulence factors of *Clostridium difficile* // Recent advances in *Clostridium difficile* and its toxins: Societe Francaise de Microbiologie, Tours, May 4 1995.
8. MacFarland L.V. The epidemiology of *Clostridium difficile* infections // Gastroenterology Internat. – 1991. – N 4. – P. 82-85.
9. Marteau P.H., Lavergne A. *Clostridium difficile* // Diarrheas infectieuses – Progres en Gastroenterologie / J.C. Rambaud and P. Rampal (eds). – Paris: Doin, 1993. – 113 p.
10. Alfa M.J., Dul T., Beda G. Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 2076-2080.
11. Kyne L. *Clostridium difficile* – beyond antibiotics // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362; 3 ejm.org.
12. Das I., Jumaa P. Has the severity of *Clostridium difficile* infections increased? // J. Hosp. Infect. – 2007. – Vol. 65, N 1. – P. 85-86.
13. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain / Lamontagne F., Labbe A.C., Haecck O. et al. // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245, N 2. – P. 267-272.
14. Nau J.Y. *Clostridium difficile*: an epidemic event in service of public health // Rev. Med. Suisse. – 2006. – Vol. 13, N 2 (78). – P. 2071.
15. Dramatic increase of diarrhea associated with *Clostridium difficile* in Germany: has the new strain PCR-ribotype 027 reached us? / Reichardt C., Chaberny I.F., Kola A. et al. // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2007. – Bd. 132, N 5. – S. 223-228.
16. Epidemiology and incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea diagnosed upon admission to a university hospital / Price M.F., Dao-Tran T., Garey K.W. et al. // J. Hosp. Infect. – 2007. – Vol. 65, N 1. – P. 42-46.
17. Bouza E., Burillo A., Munoz P. Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // Med. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 90, N 6. – P. 1141-1163.
18. The role of *Clostridium difficile* and viruses as causes of nosocomial diarrhea in children / Langley J.M., LeBlanc J.C., Hanakowski M., Golubeva O. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2002. – Vol. 23, N 11. – P. 660-664.
19. The role of *Clostridium difficile* in childhood nosocomial diarrhea / Oguz F., Uysal G., Dasdemir S. et al. // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 33, N 10. – P. 731-733.
20. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранозный колит // Лечащий врач. – 1999. – № 2-3. – С. 4-9.
21. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea / Anand A., Bashey B., Mir T., Glatt A.E. // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, N 4. – P. 519-523.
22. Heins J.R. *Clostridium difficile*-associated disease // S. D. Med. – 2006. – Vol. 59, N 12. – P. 515-517.

23. Patel N.S. Fluoroquinolone use is the predominant risk factor for the development of a new strain of *Clostridium difficile*-associated disease // *BJU Int.* – 2007. – Jan 16 [Epub ahead of print].
24. Surawicz C.M. Antibiotics and *Clostridium difficile*: cause and cure // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41, N 1. – P. 1-2.
25. Bartlett J.G. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145, N 10. – P. 758-764.
26. Медицинская микробиология: учебник для ВУЗов / Под ред. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 768 с.
27. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 739-750.
28. Hall I.C., O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* // *Am. J. Dis. Child.* – 1935. – Vol. 49. – P. 390-402.
29. Effect of toxin A and B of *Clostridium difficile* on rabbit ileum and colon / Mitchell T.J., Ketley J.M., Haslam S.C. et al. // *Gut.* – 1986. – Vol. 27. – P. 78-85.
30. *Clostridium difficile* toxin B causes apoptosis in epithelial cells by thrilling mitochondria: involvement of ATP-sensitive mitochondrial potassium channels / Matarrese P., Falzano L., Fabbri A. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Jan 12 [Epub ahead of print].
31. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile* / Lyras D., O'Connor J.R., Howarth P.M. et al. // *Nature.* – 2009. – Vol. 458. – P. 1176-1179.
32. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078 / Goorhuis A., Bakker D., Corver J. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1162-1170.
33. New PCR ribotypes of *Clostridium difficile* detected in children in Brazil: Prevalent types of *Clostridium difficile* in Brazil / Alcides A.P., Brazier J.S., Pinto L.J. et al. // *Antonie Van Leeuwenhoek.* – 2007. – Jan 25 [Epub ahead of print].
34. *tcdC* genotypes associated with severe *TcdC* truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile* / Curry S.R., Marsh J.W., Muto C.A. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45, N 1. – P. 215-221.
35. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* — more difficult than ever // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1932-1940.
36. Cloud J., Kelly C.P. Update on *Clostridium difficile* associated disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 23, N 1. – P. 4-9.
37. Lee J. Pseudomembranous colitis // 2005: www.emedicine.com/MED/topic1942.
38. Клостридиозы // Профилактика внутрибольничных инфекций: Руководство для врачей / Под ред. Е.П. Ковалевой, Н.А. Семиной. – М., 1993. – С. 55-59.
39. Справочник госпитального эпидемиолога / Ковалева Е.П., Семина Н.А., Семенов Т.А., Галкин В.В. – М.: Хризостом, 1999. – С. 136-139.
40. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile* / Kazakova S.V., Ware K., Baughman B. et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, N 22. – P. 2518-2524.
41. *Clostridium difficile* // In Red Book: 2000. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25rd. – American Academy of Pediatrics, 2000. – P. 214-216.
42. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients / Al-Eidan F.A., McElroy J.C., Scott M.G., Kearney M.P. // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2000. – Vol. 25, N 2. – P. 101-109.
43. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study / Gravel D., Miller M., Simor A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 568-576.
44. Prevalence and clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a tertiary hospital in northern Taiwan / Hsu M.S., Wang J.T., Huang W.K. et al. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2006. – Vol. 39, N 3. – P. 242-248.
45. The case of the month: *Clostridium difficile* colitis / Laret V., Sion C., Bataille C. et al. // *Rev. Med. Liege.* – 2006. – Vol. 61, N 11. – P. 750-752.
46. Who are susceptible to pseudomembranous colitis among patients with presumed antibiotic-associated diarrhea? / Lee K.S., Shin W.G., Jang M.K. et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2006. – Vol. 49, N 10. – P. 1552-1558.
47. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2001. – Vol. 47. – P. 43-50.
48. Laparotomy for fulminant pseudomembranous colitis / Medich D.S., Lee K., Simmons R.L. et al. // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127, N 7. – P. 847-852.
49. Antibiotic-associated colitis / Stergachis A., Perara D.R., Schnell M.M. et al. // *West. J. Med.* – 1984. – Vol. 40. – P. 217-219.
50. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis / Manabe Y.C., Vinetz J.M. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 835-840.
51. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. *Clostridium difficile* colitis // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 257-262.
52. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *Clostridium difficile* strain not detected by toxin A immunoassay / Johnson S., Kent S.A., O'Leary K.J. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 434-438.
53. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* infection // *Ann. Rev. Med.* – 1998. – Vol. 49. – P. 375-390.
54. Multicenter evaluation of four methods for *Clostridium difficile* detection: immunoCard C. *difficile*, cytotoxin assay, culture, and latex agglutination / Stanek J.L., Weckbach L.S., Allen S.D. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 2718-2721.
55. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 346, N 56. – P. 334-339.
56. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a prospective multicentre study / van den Berg R.J., Vaessen N., Endtz H.P. et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 56, Pt. 1. – P. 36-42.
57. McFarland L.V. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 54, Pt. 2. – P. 101-111.
58. Bouza E., Munoz P., Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile* // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. 57-64.
59. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 10. – С. 26-29.
60. Malnick S., Zimhony O. Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea // *Ann. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 36. – P. 1767-1775.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

61. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
62. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease / McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. // JAMA. – 1994. – Vol. 271, N 24. – P. 1913-1918.
63. Guslandi M. Are probiotics effective for treating *Clostridium difficile* disease and antibiotic-associated diarrhea? // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 3, N 11. – P. 606-607.
64. Kramer S., Bischoff S.C. Therapeutic possibilities of probiotics in antibiotic-related diarrhea // MMW Fortschr. Med. – 2006. – Vol. 148, N 35-36. – P. 28-30.
65. Influence of selected *Lactobacillus* sp. on *Clostridium difficile* strains with different toxigenicity profile / Wultanska D., Pituch H., Obuch-Woszczatynski P. et al. // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2006. – Vol. 58, N 2. – P. 127-133.
66. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics / McFarland L.V., Surawicz C.M., Rubin M. et al. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 1999. – Vol. 20, N 1. – P. 43-50.
67. Surawicz C.M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 1, N 1. – P. 32-38.
68. Feces culture successful therapy in *Clostridium difficile* diarrhea / Jorup-Ronstrom C., Hakanson A., Persson A.K. et al. // Lakartidningen. – 2006. – Vol. 103, N 46. – P. 3603-3605.
69. Past, present, and future therapies for *Clostridium difficile*-associated disease / Surowiec D., Kuyumjian A.G., Wynd M.A., Cicogna C.E. // Ann. Pharmacother. – 2006. – Vol. 40, N 12. – P. 2155-2163.
70. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? / van Nood E., Speelman P., Kuijper E.J., Keller J.J. // Euro Surveill. – 2009. – Vol. 14. – P. 16-19.
71. Dallal M.R. Fulminant *Clostridium difficile*: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 235, N 3. – P. 363-372.
72. Young G., McDonald M. Antibiotic-associated colitis: why do patients relapse? // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. – P. 1098-1099.
73. Neonatal Fc receptor for IgG regulates mucosal immune responses to luminal bacteria / Yoshida M., Kobayashi K., Kuo T.T. et al. // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 2142-2151.
74. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada / Pepin J., Routhier S., Gagnon S., Brazeau I. // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42, N 6. – P. 758-764.
75. Vancomycin vs. nitazoxanide to treat recurrent *C. difficile* colitis / VA Medical Center, Houston. // 01.2006 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00304889.
76. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults / Bricker A., Garg R., Nelson R. et al. // <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004610.pub2>.
77. Emerging therapies in the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease / Jodlowski T.Z., Oehler R., Kam L.W., Melnychuk I. // Ann. Pharmacother. – 2006. – Vol. 40, N 12. – P. 2164-2169.
78. Nitazoxanide versus metronidazole for *Clostridium difficile*-associated colitis / Young J.D., Mangino J.E., Stevenson K.B., Koletar S.L. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, N 1. – P. 152; author reply 152-154.
79. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis / Musher D.M., Logan N., Hamil R.J. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 421-427.
80. Tolevamer, Nitazoxanide show promise for new and relapsing *C. difficile* colitis // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 411-431.
81. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins / Lowy I., Molrine D.C., Leav B.A. et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 197-205.
82. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 189-193.
83. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A / Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 390-397.
84. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters / Babcock G.J., Broering T.J., Hernandez H.J. et al. // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74. – P. 6339-6347.
85. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) / Leav B., Blair B., Leney M. et al. // Vaccine. – 2009. – November 24 (Epub ahead of print).
86. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection / Hu M.Y., Katchar K., Kyne L. et al. // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 1206-1214.
87. Tomiczek A., Stumpo C., Downey J.F. Enhancing patient safety through the management of *Clostridium difficile* at Toronto East General Hospital // Healthc. Q. – 2006. – Vol. 9, Spec. N. – P. 50-53.

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DEFEAT OF INTESTINE

K.A. Posokhova

SUMMARY. *The article elucidates novel data on frequency, etiology, clinical features and outcomes, methods of treatment and prophylaxis of antibiotic-associated colitis, which induced by such aggressive bacteria as Clostridium difficile. The information may be a warning for all the doctors and for the patients, which use antibiotics for self-service treatment.*

Key words: *antibiotic-associated diarrhea, diagnostics, treatment, prophylaxis.*

Отримано 5.10.2010 р.